

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

BEST AVAILABLE COPY

(11)Publication number : 2001-106634
 (43)Date of publication of application : 17.04.2001

(51)Int.CI. A61K 35/78
 A61K 31/353
 A61P 15/00
 A61P 15/08

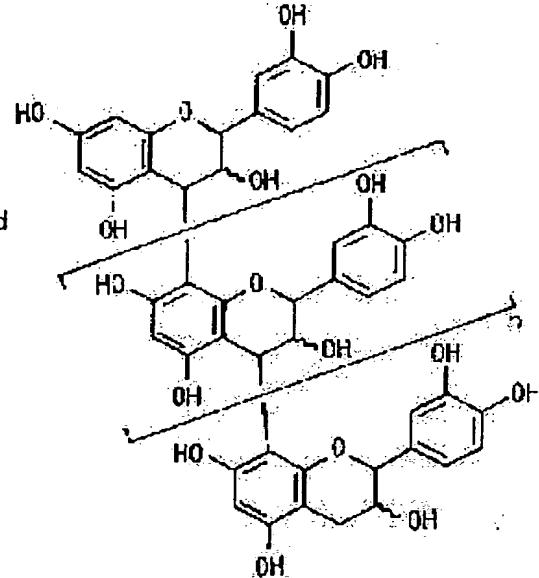
(21)Application number : 11-287628 (71)Applicant : SUZUKI NOBUTAKA
 KOHAMA TAKAFUMI
 MATSUSHITA YUJI
 (22)Date of filing : 08.10.1999 (72)Inventor : SUZUKI NOBUTAKA
 KOHAMA TAKAFUMI

(54) THERAPEUTIC DRUG FOR DYSMENORRHEA OR ENDOMETRIOSIS

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a therapeutic drug having effect for improving and treating the symptom of dysmenorrhea or endometriosis.

SOLUTION: This therapeutic drug is obtained by including an extract which is extracted from the bark of a pine in the France seashore and contains a proanthocyanidin as an active ingredient. The drug is provided in a form of soft capsule, tablet, powder or solution. The soft capsule is obtained preferably by mixing the pine bark extract, a vehicle and an emulsifying agent in a weight ratio of 1:13:2 and used as a therapeutic drug against endometriosis.



$n = 2 \sim 10$ の整数

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]	08.10.1999
[Date of sending the examiner's decision of rejection]	
[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]	
[Date of final disposal for application]	
[Patent number]	3260134
[Date of registration]	14.12.2001
[Number of appeal against examiner's decision of rejection]	

[Date of requesting appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2001-106634

(P2001-106634A)

(43)公開日 平成13年4月17日 (2001.4.17)

(51)Int.Cl.⁷

識別記号

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 K 35/78

A 6 1 K 35/78

C 4 C 0 8 6

31/353

31/353

4 C 0 8 8

A 6 1 P 15/00

A 6 1 P 15/00

15/08

15/08

審査請求 有 請求項の数8 O L (全7頁)

(21)出願番号 特願平11-287628

(71)出願人 599142604

鈴木 信孝

石川県金沢市尾山町10番22号

(22)出願日 平成11年10月8日 (1999.10.8)

(71)出願人 599142615

小濱 隆文

石川県七尾市富岡町75番1号

特許法第30条第1項適用申請有り 1999年5月31日~6

月1日 開催の「第6回ピクノジェノール国際シンポジ

ウム」において文書をもって発表

(71)出願人 599142626

松下 祐治

埼玉県春日部市大字増富243番地60

(72)発明者 鈴木 信孝

石川県金沢市尾山町10番22号

(74)代理人 100066728

弁理士 丸山 敏之 (外2名)

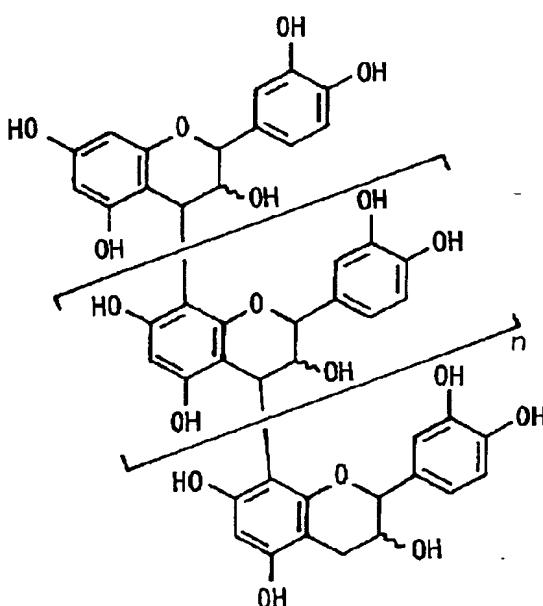
最終頁に続く

(54)【発明の名称】月経困難症、子宮内膜症の治療薬

(57)【要約】

【課題】月経困難症、子宮内膜症の症状改善・治療効果を有する治療薬の提供

【解決手段】フランス海岸松樹皮抽出物であって、プロアントシアニジンを有効成分とし、ソフトカプセル、錠剤、散剤、液剤の形態で提供する。



n = 2 ~ 10 の整数

【特許請求の範囲】

【請求項1】 プロアントシアニジンを含有する植物抽出物を有効成分とする月経困難症治療薬。

【請求項2】 プロアントシアニジンを含有する植物抽出物は、フランス海岸松樹皮抽出物である、請求項1の月経困難症治療薬。

【請求項3】 フランス海岸松樹皮抽出物は、ソフトカプセル、錠剤、散剤、液剤の何れかの形態で提供される、請求項2の月経困難症治療薬。

【請求項4】 ソフトカプセルは、フランス海岸松樹皮抽出物と、賦形剤と、乳化剤を、1：13：2の重量割合で混合したものである、請求項3の月経困難症治療薬。

【請求項5】 プロアントシアニジンを含有する植物抽出物を有効成分とする、子宮内膜症治療薬。

【請求項6】 プロアントシアニジンを含有する植物抽出物は、フランス海岸松樹皮抽出物である、請求項5の子宮内膜症治療薬。

【請求項7】 フランス海岸松樹皮抽出物は、ソフトカプセル、錠剤、散剤、液剤の何れかの形態で提供される、請求項6の子宮内膜症治療薬。

【請求項8】 ソフトカプセルは、フランス海岸松樹皮抽出物と、賦形剤と、乳化剤を、1：13：2の重量割合で混合したものである、請求項7の子宮内膜症治療薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、月経困難症及び子宮内膜症の治療薬に関するものである。特にプロアントシアニジンを含有する植物抽出物を有効成分とする治療薬に関するものである。

【0002】

【従来の技術】月経困難症は、月経時に激しい下腹部痛、腰痛、頭痛、吐き気などの症状が突然に生じるもので、他の婦人科疾患(子宮付属器炎、子宮内膜症、子宮筋腫、子宮腺筋症など)が認められないものをいう。その原因としては、月経血中のプロスタグランдинの増加、子宮口の狭窄などのために子宮内に月経血が貯留することによる急激な子宮内圧の上昇などが挙げられる。その治療は、ポルタレン(一般名:ジクロフェナクナトリウム)、セデス(一般名:ビラゾロン系解熱鎮痛消炎配合)を内服している。しかしこの治療は、一時的な症状軽減を認めることがあるが、無効の場合が多い。

【0003】子宮内膜症は、子宮内膜が子宮内腔以外の場所(卵巣、卵管、ダグラス窩)に発生・増殖し、その場所に炎症が生じることにより、激しい月経痛、月経時以外の下腹部痛、腰痛などの症状を認める。また、不妊症の原因の一つに数えられている。原因は不明であるが、近年ダイオキシンとの関連性が注目されている。本疾患は、生殖可能年齢(18歳から42歳ごろまで)に圧倒的

10

20

30

40

50

に多く、卵胞ホルモン(エストロゲン)依存性であるため、月経を有する年齢では徐々に増悪してゆき、逆に閉経後はエストロゲンの減少とともに、退縮・消失していく。治療は、卵巣からのエストロゲン分泌を抑制させ、病変部を退縮させるGn-RH療法がもっとも多く用いられ、続いて男性ホルモン(テストステロン)の誘導体であるダナゾールを用い、病巣のエストロゲン作用を抑えるダナゾール療法等が行われている。しかしながら、これらの治療は、ほてり、全身倦怠感といった卵巣欠落症状、骨粗鬆症、浮腫、肥満、といった副作用が高頻度に出現し、さらに、40歳までの女性の場合では、治療終了後3ヶ月から半年で80%以上が、内膜症の再発を認め、優れた治療法とは言い難い。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】従来、月経困難症及び子宮内膜症の病態改善及び治療に機能する薬剤は、前述したものその他、特に有効な薬剤は知られておらず、これの出現は永く望まれていた。発明者等は、フランス海岸松樹皮抽出物が、予想外に月経困難症、子宮内膜症の患者に対して、これまでの薬物治療ではみられない、著しい改善・治療効果があることを見出した。この知見を基にして、本発明はプロアントシアニジンを含有する植物抽出物を有効成分とし、これを月経困難症及び子宮内膜症の治療薬とするものである。

【0005】フランス海岸松樹皮抽出物=FRENCH MARITIME PINE BARK EXTRA CTSとは、フランスのボルドー地方の海岸に植生する学名:PINUS PINASTER(FRENCH MARITIME)という松の樹皮からの抽出物である(米国特許第3436407号)。ピクノジェノール(イスのホーファー・リサーチ社の商品名)として、現在では世界的に広く栄養補助食品として使用されている。フランス海岸松樹皮抽出物は、OPC(オリゴメリックプロアントシアニジン)を中心とした約40種類の有機酸を含む生体フラボノイド複合体である。その薬理機序としては、

- 1) 強力な抗酸化作用(Blazso, G. Gabor, M., Sibbel, R. and Rohdewald, P. Pharm. Pharmacol. Lett., 3: 217-220. 1994)
- 2) 抗炎症作用(同上)
- 3) 末梢血管拡張作用(Fitzpatrick, D.F., Bing, B. and Rohdewald, P. Jour. Cardiovasc. Pharmacol., 32: 509-515. 1998)
- 4) 血小板凝集阻止能(米国特許第4698360号)
- 5) 末梢血管抵抗減弱作用(Gabor, M. Enqi, E. and Sonkodi, S. Phlebologie, 22: 178-182. 1993)
- 6) 結合組織の補強作用(Tixier, J. M., Godeau, G., Robert, A. M. and Hornebeck, W. Biochemical Pharmacology, 33: 3933-3939. 1984)
- 7) ビタミンCの生体内作用に対する増強作用(Cossin

s, E., Lee, R. and Packer, L. Biochem Mol. Biol. I nt., 45 (3): 583-597. 1998)が挙げられる。

【0006】また、フランス海岸松樹皮抽出物のもつ薬理効果は多彩で、

1) 老人の脳血流障害の改善(.Cahn and M.G.Borzeix, Sem.Hop.Paris,1983,59,No.27-28,2031-2034)

2) 動脈硬化症による末梢血流障害の改善

3) 血栓予防(米国特許第5720956号)

4) ADHD(注意欠陥多動障害=いわゆる、落ち着きのない子、多動児)への改善・治療効果(米国特許第5719178号)

5) 糖尿病性網膜症(フランスでは、医薬品として認可)

6) 美肌効果

7) 鎮痛作用

8) 不眠の改善・治療

9) こむら返りの治療

10) 慢性疲労症候群: CFS(chronic fatigue syndrome)の改善・治療

11) その他; 足のむくみ、静脈瘤 花粉症や喘息等のアレルギー性疾患、眼精疲労、糖尿病、インフルエンザ、ガンの予防といったような疾患の改善・治療効果が報告されている。また、安全性についても、過去30年間に亘る、フランス、イギリス、アメリカ、ドイツ、イタリアなどの研究者によって、フランス海岸松樹皮抽出物の安全性は確認されている。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明は、プロアントシアニジンを含有する植物抽出物を有効成分とする月経困難症治療薬及び子宮内膜症治療薬を提供するものである。特にフランス海岸松樹皮抽出物は有効であり、ソフトカプセル、錠剤、液剤、散剤の形態で内服用に提供する。

【0008】

【発明の実施の形態】(フランス海岸松樹皮抽出物について)フランス海岸松樹皮抽出物の抽出法は米国特許第3436407号に詳細に記載されているとおり、抽出法、一般的性状、組成、容量は次のとおりである。

(1) 抽出法(米国特許第3436407号)

粗い粉末にした100kgフランス海岸松樹皮を350lの沸騰水で12時間抽出処理し、かすを絞り、抽出と絞りの合計液量が250lの液を集める。この液を20°Cに冷却し濾過する。濾液に塩化ナトリウムを飽和するまで加える。沈澱物を濾過して取り除く。濾液を酢酸エチルで3回、各回とも水槽の1/10量を用いて抽出する。その酢酸エチルを集め、無水硫酸ナトリウム(NaSO₄)で乾燥し、減圧下でその量の1/5になるまで蒸留する。次に、物理的に攪拌しながら3倍量のクロロフォルムに注ぐ。プロアントシアニジンが沈澱し、それを濾過して集める。酢酸エチルに再溶解して精製し、クロロフォルム中で新たに沈澱を得る。最終的にクロロフォル

ムで洗い、50°Cを越えぬ温度で乾燥させる。

【0009】(2) 抽出物質の一般的性状

しぶ味のある、淡いベージュ色の粉末。水およびエチルアルコールに易溶で、CHCl₃、C₄H₆、石油エーテル、エチルエーテルに不溶。乾燥した瓶の中では常温で無期限に保存可能。

確認試験: 10%(v/v)の塩酸で酸性にした水溶液を沸点まで加熱すると濃い赤色となる。この溶液をイソアミルアルコールと攪拌すると、アントシアニジンの物理的、化学的性質を有する上澄み層ができる。

【0010】(3) 組成

フランス海岸松樹皮抽出物は、芳香族構造とフェノール基とを有するフェノール化合物を有している。フェノール化合物を構成しているポリフェノールとは、大きな分子を持つフェノール基を含有する物質であって、多くの植物に含まれており、ポリフェノールの一群がプロアントシアニジンである。プロアントシアニジンは、カテキン及び/又はエピカテキン単位で構成され、図1の構造を有している。図中、3ヶ所でOH基が波線で繋がれているのは、水酸基(OH)がシス配列又はトランス配列の両方に可能であることを示している。それは、プロアントシアニジンが、カテキンとその異性体のエピカテキンの両方から構成されているためである。

【0011】アントシアニジンはプロアントシアニジンのサブグループであるカテキン及び/又はエピカテキン単位から作られている。カテキン及びエピカテキンは、植物体内でより小さな単位から合成されるフェニルアラニンおよびフェニルカルボン酸の誘導体である。フランス海岸松樹皮抽出物中には、多種のフェノールカルボン酸、すなわちカフェー酸、フェルラ酸、p-クマリン酸、p-安息香酸があり、それらはすべて植物中に分布しているものである。これらの酸の中で、あるものはグルコースと結合し、グルコースエステル若しくはグルコースエーテルとなる。フランス海岸松樹皮抽出物の組成成分は、プロアントシアニジン類80~85wt%, カテキン及びエピカテキン5wt%, カテキン及びエピカテキンの前駆物質であるカフェイン酸を含む有機酸2~4wt%, 水8wt%以下、夾雜物残部である。

【0012】(4) フランス海岸松樹皮抽出物のプロアントシアニジンの定量

フランス海岸松樹皮抽出物のプロアントシアニジン含有量を評価するため、この物質の特異なコラーゲン親和性を利用する。その抽出物質に含まれる成分で、皮膚のコラーゲンに対して同様な親和性を持つものは、プロアントシアニジンの他にはない。なめし皮産業で奨励されている方法は(タンニンとハイドパウダーと一緒に使う)樹皮抽出物質と置き換えることができる。すなわち、一定量の抽出物を水に溶かし、既知濃度の水溶液をつくる。ハイドパウダーと混合し、その混合物を濾過する。濾過液のアリコット量で、残った固体物質を定量する。調整

した溶液の濃度と固体抽出物との差はプロアントシアニンの含量に相当し、ハイドパウダーにそのまま残る。

【0013】(使用した治療薬)本発明は、プロアントシアニンを含有する植物抽出物を、月経困難症及び子宮内膜症の治療に使用することに関する。または、有効成分としてこの抽出物を含有する医薬混合物に関するものである。本発明に係る物質は、植物原料を下記の基準に従って抽出することにより得られる。すなわち、

- 1) プロアントシアニン類を含有する。
 - 2) 原料が容易かつ永続的に安価で供給されること。
 - 3) 天然もしくは人工的な有毒成分がないこと。
- 針葉樹の樹皮、特にフランス海岸松の樹皮のごとき松の樹皮はこの点で第一級の原料となる。「フランス海岸松樹皮抽出物」という表現は、「プロアントシアニンを含有するフランス海岸松樹皮抽出物」を意味するものとして理解するべきである。プロアントシアニンは、経口薬又は座薬の形態で消化管で吸収される。服用する場合、プロアントシアニンは、錠剤、糖衣錠、ペレット、丸薬、カプセル、薬包、引用アンブルの形態とする。服用量は、体重1kg当たり、1日につき1.5~3mgが通常である。1.5mg以下では、プロアントシアニンの効果は発現せず、3mgを越えると、余剰量は体外へ排泄されるから無駄になる。体重70kg成人文男性であれば、1日当たり100~200mgを服用する。但し1回の服用量は、活性酸素除去効果を發揮す*

*る様に、50~100mgが適当である。フランス海岸松樹皮抽出物含有食品として、1ソフトカプセルあたり、フランス海岸松樹皮抽出物を15mg含み、賦形剤としてオリーブ油を205mg、及び乳化剤を30mgの割合で混合したソフトカプセル製品を適当数使用した(ホーファー・リサーチ社製商品名「ピクノジェノール」)。

【0014】(月経困難症)

(1) 患者

10 患者は、過去6ヶ月以上の間継続して毎回月経時に、激しい下腹痛、腰痛を認め、鎮痛剤(ボルタレン、セデス等)を必ず服用していた。婦人科専門医で婦人科的内診、血液学的検査(炎症所見、血清CA-125)、画像学的診断(CT scan, MRI)を受け、子宮内膜症、子宮付属器炎などの他の婦人科疾患の認められない17歳から32歳までの女性8名を対象とした。

【0015】(2) 投与法

投与法は、表1の患者に対し、A方法を6名、B方法を1名、C方法を1名に適用した。A方法では、患者は月经7日前から14日間、30mg/日を服用した。B方法では、患者は継続して1ヶ月間、30mg/日を服用した。C方法では、患者は一時的に60mg/日を1回だけ服用した。

【0016】

【表1】

月経困難症に対する、フランス海岸松樹皮抽出物投与例

患者	年齢	主訴	診断名	投与法と期間	改善度
1	30	月経痛(重度)	月経困難症	A×1クール	有効
2	23	月経痛(重度)	月経困難症	A×1クール	著効
3	27	月経痛(重度)	月経困難症	A×3クール	無効
4	32	月経痛(重度)	月経困難症	B×1クール	著効
5	17	月経痛(重度)	月経困難症	A×1クール	有効
6	21	月経痛(重度)	月経困難症	A×1クール	有効
7	19	月経痛(重度)	月経困難症	A×1クール	有効
8	17	月経痛(重度)	月経困難症	C	有効

【0017】(3) 結果

無効例は、(A)を3クール(月経3周期)施行した1名の患者のみであった(有効率8.8%)。他の患者は、いずれも月経時の激しい下腹部痛・腰痛は消失し、鎮痛剤を必要としなくなった。さらに、改善を認めた症例のうち、3例では改善以後の月経時において、フランス海岸松樹皮抽出物および、他のこれまで使用していた鎮痛剤を服用せずとも、月経痛が改善・消失した。

【0018】(4) 考察

月経困難症の治療法は、通常鎮痛剤(ボルタレン、セデス等)を使用する。しかしながら、これらの内服で、月経時の疼痛が完全に無くなることはまずなく、大半は疼痛を我慢するしか仕方ないのが現状である。患者は、その月経時に訪れる激痛に対して恐怖心を抱き、月経時の

みならず、月経が近づくごとに精神的に不安定となり、本人のQ.O.L(Quality of life,生活の質)は著しく損なわれる。そのため、患者はしばしば月経を止める方法、すなわち、Gn-RH analog(これは脳下垂体からのLH, FSHの分泌を抑え、卵巣のエストロゲンの分泌を抑えてしまうため、月経は止まる)の使用を要するようになる。しかしながら、この治療はほてり、全身倦怠感といった卵巣欠落症状が高頻度に出現するため、患者のQ.O.L.は損なわれる。さらに、治療終了後、ほとんどの場合、再発する。フランス海岸松樹皮抽出物の投与により、通常の鎮痛剤以上の鎮痛効果が認められた。さらに8例中3例において、その後、フランス海岸松樹皮抽出物および他の鎮痛剤の内服なしに月経痛が軽減・消失したことは、フランス海岸松樹皮抽出物の月経困難症に対する、優れ

た治療効果を示すものである。

【0019】(子宮内膜症)

(1) 患者

患者は、前述した月経困難症の場合と同じく、過去6ヶ月以上継続して毎回月経時に、激しい下腹痛、腰痛を認め、鎮痛剤(ボルタレン、セデス等)を必ず服用していた。婦人科専門医で婦人科的内診、血液学的検査(炎症所見、血清CA-125)、画像学的診断(CT scan, MRI)を受け、子宮内膜症と診断された24歳から49歳までの女性22名を対象とした。

【0020】(2) 投与法

投与法は、表2の22名の患者に対し、月経困難症の場*

了宮内膜症の疼痛に対する、フランス海岸松樹皮抽出物投与例

患者	年齢	主訴	診断名	投与法と期間	月経痛 (改善度)	圧痛 (改善度)
1	38	月経痛(重度)	子宮内膜症	A×1ケール	著効	投与前所見なし
2	37	月経痛(重度)	筋膜症	A×1ケール	無効	投与前所見なし
3	28	月経痛(重度)	子宮内膜症	A×1ケール	有効	無効
4	41	月経痛(重度)	子宮内膜症	C×2回	無効	投与前所見なし
5	24	下腹痛(重度)	子宮内膜症	A×1ケール	無効	投与前所見なし
6	49	腰痛(重度)	子宮内膜症	A×1ケール	無効	投与前所見なし
7	30	月経痛(重度)	子宮内膜症	A×2ケール	著効	改善
8	35	腰痛(重度)	子宮内膜症	B×1ケール	無効	投与前所見なし
9	49	腰痛(重度)	子宮内膜症	B×1ケール	有効	改善
10	29	月経痛(重度)	子宮内膜症	A×3ケール	著効	投与前所見なし
11	24	月経痛(重度)	子宮内膜症	A×1ケール	やや有効	投与前所見なし
12	28	月経痛(重度)	子宮内膜症+筋腫	A×1ケール	無効	投与前所見なし
13	34	月経痛(重度)	子宮内膜症+筋腫	A×1ケール	著効	投与前所見なし
14	41	月経痛(重度)	子宮内膜症	A×3ケール	有効	改善
15	24	月経痛(重度)	子宮内膜症	A×1ケール	著効	投与前所見なし
16	41	月経痛(重度)	子宮内膜症	A×2ケール	最良	投与前所見なし
17	26	月経痛(重度)	子宮内膜症	B×1ケール	著効	改善
18	31	月経痛(重度)	子宮内膜症	B×1ケール	著効	改善
19	24	月経痛(重度)	子宮内膜症	B×1ケール	やや有効	改善
20	28	月経痛(重度)	子宮内膜症	B×1ケール	無効	無効
21	46	月経痛(重度)	子宮内膜症	B×1ケール	有効	有効
22	21	月経痛(重度)	子宮内膜症	B×1ケール	無効	無効

【0022】(3) 結果

14例(63%)に月経痛の改善・消失が認められた。また、婦人科的内診時におけるダグラス窓圧痛所見では、投与前に圧痛を認めた10例中6例(60%)に改善所見が認められた。また、表2のNo.17からNo.22までの6例の対象者において、フランス海岸松樹皮抽出物投与前・※

※後の血清CA-125の変動を調べたところ、表3のとおり3例に明らかなCA-125の減少が認められた(50%)。副作用は、月経期間の延長(1例)および頻回月経(1例)で極めてマイナーなものであった。

【0023】

【表3】

子宮内膜症患者(No.17~No.27)の、フランス海岸松樹皮抽出物投与による血清CA-125の変動

患者	投与法と期間	CA-125(投与前)	CA-125(投与一ヶ月前)	CA-125(改善度)
17	B×1ケール	5.1	3.3	有効
18	B×1ケール	11.9	1.3	有効
19	B×1ケール	4.5	3.1	有効
20	B×1ケール	2.7	2.8	無効
21	B×1ケール	6.2	5.6	無効
22	B×1ケール	5.6	5.5	無効

【0024】(4) 考察

現代の、子宮内膜症治療の中心はGn-RH analogである。

通常は6ヶ月治療を続け、この間の内膜症による月経痛およびその他の疼痛所見は確かに軽減・消失する。しか

し、この間はやはり、卵巣欠落症状が高頻度に出現し、Q.O.L.は著しく損なわれる。さらに、その後の内膜症の再発率は、20歳-40歳までであればほぼ100%といえる。子宮内膜症に対するフランス海岸松樹皮抽出物投与により、月経痛の著しい軽減・消失が認められた。さらに、3例において、血清CA-125が投与1ヶ月後に明らかに減少しており、これはフランス海岸松樹皮抽出物が、子宮内膜症に対して治療効果を有していることを示唆する。しかも、副作用は、月経期間の延長(1例)および頻回月経(1例)で極めて軽微なものである。以上より、フランス海岸松樹皮抽出物が、子宮内膜症に対し、これまでの治療法以上に効果的なものであることを示しているといえる。

【0025】フランス海岸松樹皮抽出物は、生体フラボノイド、カテキン、タキシフォリン、phenolic fruit acidsおよび構造の異なる他の多くのプロアントシアニジンを含有するフランス海岸松の樹皮から得られた乾燥抽出物質である。フランス海岸松樹皮抽出物は、様々な動物実験により、抗炎症作用を有することが証明されている(Gabor M. et al, 1993)が、この抗炎症作用は、フランス海岸松樹皮抽出物に含まれる様々なプロアントシアニジンによってもたらされると考えられている。したがって、フランス海岸松樹皮抽出物の、月経困難症、子宮内膜症に対する症状改善・治療効果は、プロアントシアニジンによるものと思われる。プロアントシアニジンの他に、フランス海岸松樹皮抽出物に含有される前述した*

* カフェー酸およびフェルラ酸は、ラットの子宮全体はもちろん血管壁に極めて速やかに作用を示す(Ortiz de Urbina et al, Phytotherapy Res. 4:71-76, 1990)。また、フェルラ酸が子宮の収縮を抑制するとの報告もある(Ozaki and Ma, Chem Pharm Bull, 38: 1620-1623 1990)。したがって、フランス海岸松樹皮抽出物の組成物質の中で、プロアントシアニジンの他に上記成分も月経時の激痛を軽減するのに作用したものと思われる。

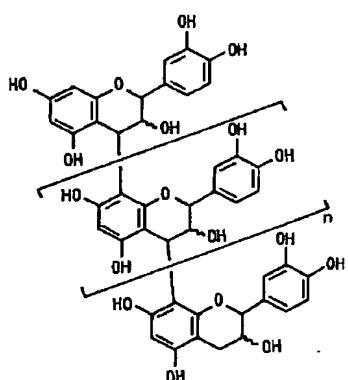
【0026】また、活性酸素除去能が、ヒト子宮内膜の機能に対し重要な働きを担っているとの報告がある(Sugino et al, Human Reprod 11: 1073-4 1996)。さらに、月経周期に伴い、子宮内膜内の活性酸素レベルの変動を示した報告もある(Dabrosinet al, J.Clin. Endocrin. Metab 82: 1382-4 1997)。これらの報告は、フランス海岸松樹皮抽出物が有する活性酸素除去能により、ヒトの正常な子宮内膜を維持する働きがあることの可能性を示唆している。

【0027】
【発明の効果】表1及び表2の実施例の結果から解るよう、長期間月経痛に苦しみ、従来の薬物治療では殆ど効果がなかった月経困難症及び子宮内膜症の患者に対して、本発明の治療剤は、極めて有効に機能している。これは本発明に係る治療薬の有効性を示すものである。

【図面の簡単な説明】

【図1】プロアントシアニジンの構造図である。

【図1】



$n = 2 \sim 10$ の整数

フロントページの続き

(72)発明者 小濱 隆文
石川県七尾市富岡町75番1号

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BA08 GA17 MA01
MA04 MA16 MA35 MA37 MA43
NA14 ZA81
4C088 AB03 AC06 BA09 MA01 MA16
MA35 MA37 MA43 NA14 ZA81

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.